

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 05 JAN 2003

PCT

|  |   |  |
|--|---|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>M/43170-PCT   | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416) |  |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 03/09191  | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>19.08.2003   | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>19.08.2002 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K31/4409 |   |  |
| Anmelder<br>MERCKLE GMBH et al.  |   |  |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|   |   |
|---|---|
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>09.03.2004   | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>04.01.2005  |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde<br><br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Goss, I<br>Tel. +49 89 2399-8292  |

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,       Seiten:
- ☐ Ansprüche,         Nr.:
- ☐ Zeichnungen,       Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 9

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 9 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-9

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-9

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-8

Nein: Ansprüche: 9

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Der Anspruch 9 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 01/12621 A

D2: WO 95/13067 A

D3: KRUM H: "New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure" CLINICAL CARDIOLOGY 2000 UNITED STATES, Bd. 23, Nr. 10, 2000, Seiten 724-730, XP002263042

D4: EP-A-0 633 254

D5: WO 02/083668 A

**Neuheit**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

Dokument D1 offenbart Verbindungen gemäß Tabelle 5, die sich vom vorliegenden Anmeldungsgegenstand durch die einzeln spezifische Kombination der Substituentenbedeutungen unterscheiden.

Zwei Verbindungen, nämlich Beispiele 17B und 19, gemäß Seite 38 stehen Anspruch 1 weiterhin neuheitsschädlich entgegen.

Neuheit muss gegenüber D1 hergestellt werden und dazu aufgezeigt, worin das die Neuheit herstellende Merkmal eindeutig zu erkennen ist.

### **Erfinderische Tätigkeit**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Auf Seite 1 der Beschreibung wird die der Anmeldung darunter liegende Aufgabe als die Bereitstellung weiterer Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen, definiert.

Das Dokument D1 (in der Anmeldung auf Seite 1 der Beschreibung erwähnt) wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart Isoxazolverbindungen, die die erwünschte hemmende Wirkung zu haben scheinen. Quantitativen Angaben sind aus der Tabelle 8 zu entnehmen.

Weiterhin möchte die beauftragte Prüferin Entgegenhaltung D2 auch in Betracht ziehen. D2 offenbart Verbindungen, die wirkungsmäßig dem Anmeldungsgegenstand nahe kommen und sich strukturell dadurch unterscheiden, daß lediglich Oxazolderivate statt der anmeldungsgemäßen Isoxazolderivate beschrieben werden.

Auf Seite 18 bis 22 der vorliegenden Anmeldung sind quantitative Angaben gegeben, worin das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung anhand von In-vitro-Testsysteme untersucht wurde.

Aus D1 neben D2 erhielt der Fachmann also bereits die Anregung, zur Lösung der in oberem Abschnitt genannten technischen Aufgabe, jene Maßnahmen zu treffen zur Bereitstellung von anmeldungsgemäßen Verbindungen der Formel I mit voraussehbarer Wirksamkeit. Nämlich einerseits bleibt die Substitution mit einem Heterocyclus und einem Phenylrest wie bei den strukturell sehr naheliegenden D1 Isoxazolverbindungen, andererseits ändert sich leicht die Kernstruktur (nämlich Iso- statt Oxazolring gemäß D2) wobei ein bestimmtes Substituentenschema bleibt erhalten.

Das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit ist somit vorerst zu verneinen.

Die Anmelderin wird gebeten dazu Stellung zu nehmen und aufzuzeigen, womit das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit **gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik D1 und D2** begründet werden könnte.

**Gewerbliche Anwendbarkeit**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände des vorliegenden Anspruchs 9 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|  |   |   |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>M/43170-PCT   | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |   |
| International application No.<br>PCT/EP2003/009191   | International filing date (day/month/year)<br>19 August 2003 (19.08.2003)   | Priority date (day/month/year)<br>19 August 2002 (19.08.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 31/4409, C07D 413/04, 413/14, A61P 29/00, C07D 413/04, 261/00, 261/00, 213/00 |   |   |
| Applicant<br>MERCKLE GMBH  |   |   |

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|  |   |
|--|---|
| Date of submission of the demand<br>09 March 2004 (09.03.2004) | Date of completion of this report<br>04 January 2005 (04.01.2005) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP                        | Authorized officer  |
| Facsimile No.  | Telephone No.   |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP2003/009191

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-36 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP2003/009191

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 9

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See the supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 09191

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

**Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability**

Claim 9 relates to subject matter which this Authority considers to fall under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no opinion is established with regard to the industrial applicability of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.  
PCT/EP 02/09191

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

|                               |        |     |     |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N)                   | Claims |     | YES |
|                               | Claims | 1-9 | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |     | YES |
|                               | Claims | 1-9 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-8 | YES |
|                               | Claims | 9   | NO  |

### 2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: WO-A-01/12621
- D2: WO-A-95/13067
- D3: KRUM H: "New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure" CLINICAL CARDIOLOGY 2000 UNITED STATES, Vol. 23, No. 10, 2000, pages 724-730, XP002263042
- D4: EP-A-0 633 254
- D5: WO-A-02/083668.

### Novelty

The present application does not comply with the requirements of PCT Article 33(1), because the subject matter of independent claim 1 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

Document D1 discloses compounds according to table 5 which differ from the subject matter of the present application by the single specific combination of the substituent meanings.

Two compounds, namely examples 17B and 19, as per page 38 are, moreover, prejudicial to the novelty of claim 1.

Novelty must be established in relation to D1 and for this purpose it must be shown how the novelty-establishing feature can be clearly identified.

### **Inventive step**

The present application does not comply with the requirements of PCT Article 33(1), because the subject matter of claim 1 does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

The problem addressed by the present application is defined on page 1 of the description as the provision of further compounds having an antiinflammatory activity which inhibit the release of cytokines.

Document D1 (mentioned in the application on page 1 of the description) is considered to be the closest prior art for the subject matter of claim 1. D1 discloses isoxazole compounds which appear to have the desired inhibitory activity. Quantitative data are given in table 8.

Furthermore, the examiner wishes to take citation D2 into consideration as well. D2 discloses compounds which resemble the subject matter of the application as regards activity and differ structurally in that only oxazole derivatives are described, but not the claimed isoxazole derivatives.

Quantitative data concerning the spectrum of activity of the compounds as inhibitors of the release of cytokines which was investigated using *in vitro* test systems are given on pages 18 to 22 of the present application.

Thus, a person skilled in the art is already prompted by D1 and D2 to adopt those measures for providing compounds of formula I as per the claims having foreseeable activity in order to solve the above-mentioned technical problem. This means, on the one hand, that the substitution with a

heterocycle and phenyl group as in the structurally very similar D1 isoxazole compounds remains and, on the other hand, that the core structure changes slightly (namely the iso- instead of the oxazole ring as per D2), a specific substituent pattern being preserved.

The presence of inventive step must therefore be denied for the present.

The applicant is invited to express an opinion on the matter and to show how the presence of an inventive step **in relation to the closest prior art D1 and D2** could be substantiated.

#### **Industrial applicability**

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of claim 9 in its present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it may, however, allow claims to the first medical application of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.